

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日

Date of Application:

2 0 0 4 年 4 月 2 8 日

出 願 番 号

Application Number:

特 願 2 0 0 4 - 1 3 3 2 7 7

パリ条約による外国への出願
に用いる優先権の主張の基礎
となる出願の国コードと出願
番号

The country code and number
of your priority application,
to be used for filing abroad
under the Paris Convention, is

J P 2 0 0 4 - 1 3 3 2 7 7

出 願 人

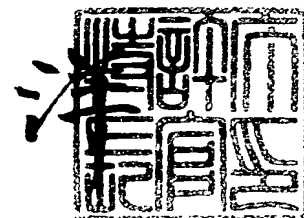
Applicant(s):

エーザイ株式会社

2 0 0 5 年 6 月 1 5 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



BEST AVAILABLE COPY

【官 規 則】

付 訂 願

【整理番号】

EP04024

【あて先】

特許庁長官 殿

【国際特許分類】

C07D211/32

【発明者】

【住所又は居所】

茨城県鹿島郡波崎町大字砂山22番地
エーザイ株式会社 鹿島事業所内

【氏名】

今井昭生

【発明者】

【住所又は居所】

茨城県鹿島郡波崎町大字砂山22番地
エーザイ株式会社 鹿島事業所内

【氏名】

西村博

【特許出願人】

【識別番号】

000000217

【住所又は居所】

東京都文京区小石川4丁目6番10号

【氏名又は名称】

エーザイ株式会社

【代表者】

内藤晴夫

【電話番号】

(029)847-7459

【手数料の表示】

【予納台帳番号】

004983

【納付金額】

16,000円

【提出物件の目録】

【物件名】

特許請求の範囲 1

【物件名】

明細書 1

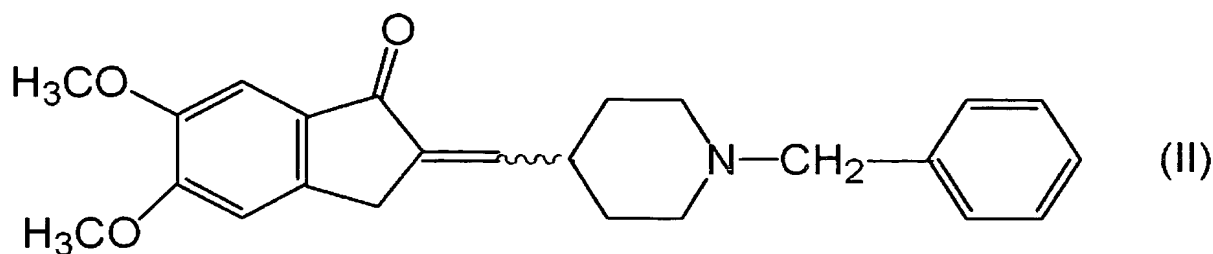
【物件名】

要約書 1

【請求項 1】

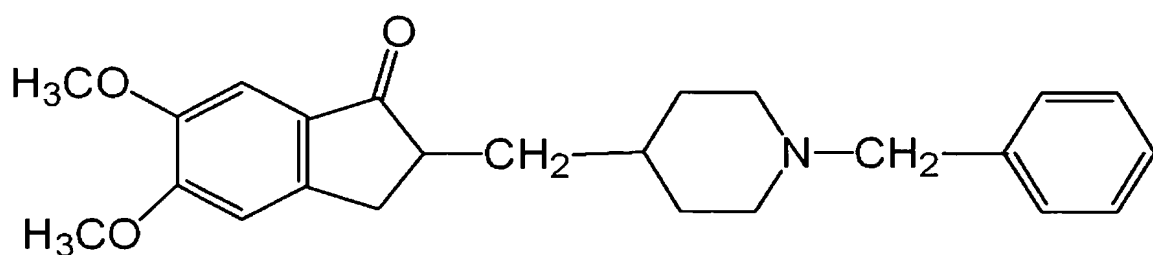
構造式 (I I)

【化 1】



の化合物 [1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリデニル]メチルピペリジン]を、ラネーニッケル触媒の存在下、接触水素化することを特徴とする、構造式 (I)

【化 2】



の化合物 [1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン]の製造法。

【請求項 2】

接触水素化の反応溶媒が、水、アルコール、酢酸、酢酸エステル、エーテル、ベンゼン、ヘキサン、トルエン、テトラヒドロフラン、ジオキサンまたはこれらの混合溶媒である請求項 1 記載の製造法。

【請求項 3】

接触水素化の反応溶媒が、水、アルコール、酢酸エステル、トルエン、テトラヒドロフランまたはこれらの混合溶媒である請求項 1 または 2 記載の製造法。

【請求項 4】

接触水素化の反応溶媒が、水、アルコール、テトラヒドロフランまたはこれらの混合溶媒である請求項 1 ないし 3 のいずれか 1 項記載の製造法。

【請求項 5】

接触水素化の反応溶媒が、テトラヒドロフランまたは含水テトラヒドロフランである請求項 1 ないし 4 のいずれか 1 項記載の製造法。

【請求項 6】

接触水素化が 0.1 - 7 MPa の水素圧である請求項 1 ないし 5 のいずれか 1 項記載の製造法。

【請求項 7】

接触水素化が 0.1 - 1 MPa の水素圧である請求項 1 ないし 6 のいずれか 1 項記載の製造法。

【請求項 8】

接触水素化がおおよそ 0.5 MPa の水素圧である請求項 1 ないし 7 のいずれか 1 項記載の製造法。

【請求項 9】

ラネーニッケル触媒重量比が、構造式 (I I) の化合物に対して、3 ないし 30 % である請求項 1 ないし 8 のいずれか 1 項記載の製造法。

【請求項 10】

- ・ 触媒含有率が、質量比で 11% の化合物に対して、おおよそ 10% の請求項 1 ないし 9 のいずれか 1 項記載の製造法。

【請求項 11】

接触水素化が 4 ないし 60℃ の反応温度で行われることを特徴とする請求項 1 ないし 10 のいずれか 1 項記載の製造法。

【請求項 12】

接触水素化がおおよそ 30℃ 以下の反応温度で行われることを特徴とする請求項 1 ないし 11 のいずれか 1 項記載の製造法。

【請求項 13】

接触水素化が 0.5 ないし 4 時間の反応時間で行われることを特徴とする請求項 1 ないし 12 のいずれか 1 項記載の製造法。

」が「インノボル」系に属する化合物を含む（ヘヘ１）の化合物を還元して、（ヘヘ１）の化合物を製造する工程が開示され、「接触還元を行う際は、例えばパラジウム炭素、ラネーニッケル、ロジウム炭素などを触媒として用いることが好ましい結果を与える。」と記載されている（明細書第１６頁左上欄第１１行目から第１３行目）。

【０００５】

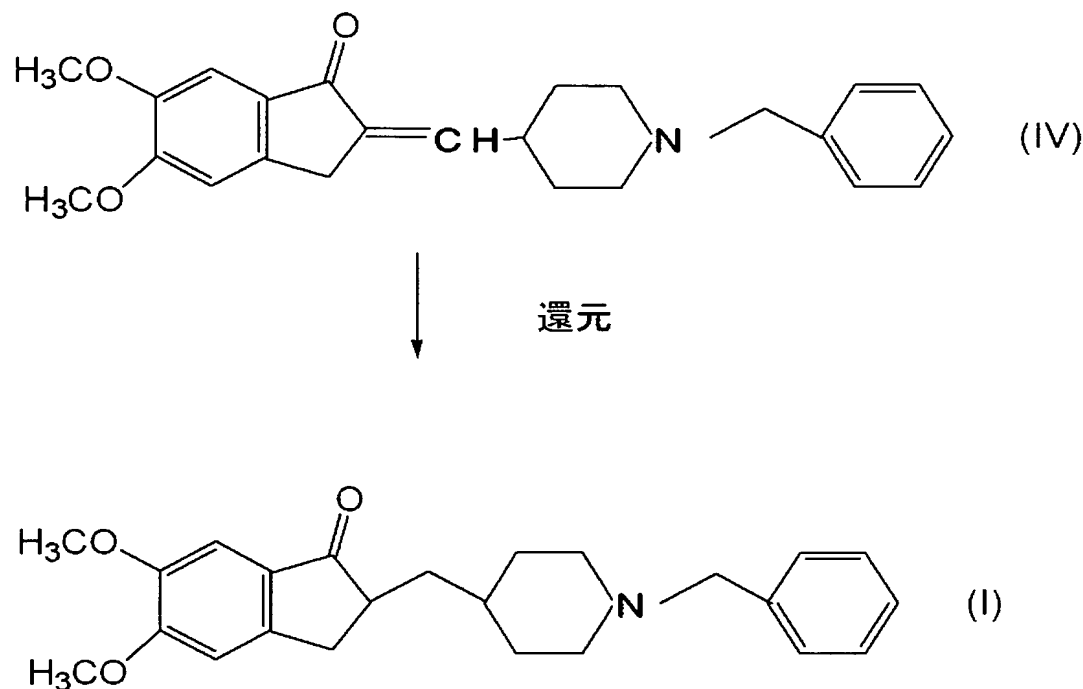
しかしながら、特許文献１には、パラジウム炭素、ラネーニッケル、ロジウム炭素等の接触還元を使用される触媒の例示がなされているものの、具体的な接触還元方法には何ら言及がなく、実施例において、５％ロジウム炭素を触媒として使用する製造例（実施例１）および１０％パラジウム炭素を触媒として使用する製造例（実施例４）が開示されているのみであり、ラネーニッケルを触媒とする接触還元方法についての開示は全くなされていない。

【０００６】

特許文献２においては、次式で示される反応式が開示され（明細書第３頁第６行から第８行目）、

【０００７】

【化２】



式（IV）で表される化合物を接触還元した目的物質の化合物（I）の化合物を製造する工程が開示され、「接触還元を行う際は、例えばパラジウム炭素、ラネーニッケル、ロジウム炭素などを触媒として用いることが好ましい結果を与える。」と記載されている（明細書第３頁右欄下から第６行目から下から第４行目）。

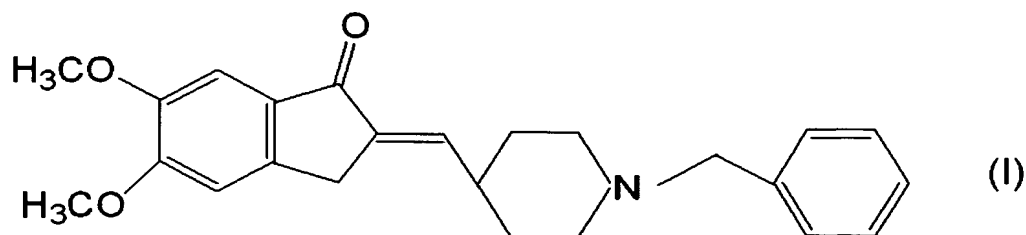
【０００８】

しかしながら、特許文献２には、パラジウム炭素、ラネーニッケル、ロジウム炭素等の接触還元を使用される触媒の例示がなされているものの、具体的な接触還元方法は何ら言及がなく、製造例１において、１０％パラジウム炭素を触媒として使用する製造例が開示されているのみであり、ラネーニッケルを触媒とする接触還元方法の開示は全くなされていない。

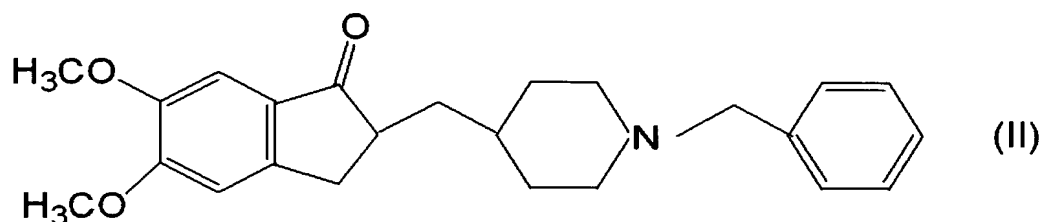
【０００９】

特許文献３においては、次式で示される反応式が開示され（明細書第４頁第１行から第２行目）、

【００１０】



H_2
ルテニウム-ホスフィン錯体



式 (I) で表される (E) - 1 - ベンジル - 4 - [(5 , 6 - ジメトキシ - 1 - インダノン) - 2 - イリデニル] メチルピペリジンを、光学活性なルテニウム - ホスフィン 錯体触媒の存在下に不斉水素化して、式 (I I) の化合物を製造する工程が開示されている。

【発明の開示】

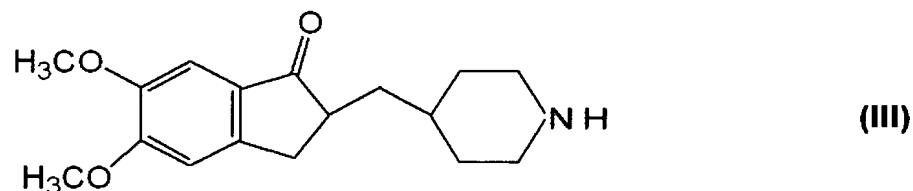
【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 1 1 】

特許文献 1 および特許文献 2 の接触水素化による構造式 (I) の化合物の生成工程では、構造式 (I I I)

【 0 0 1 2 】

【化 4 】



の化合物が接触水素化反応における副生生物として生成するため、次反応に付すためにカラム精製や再結晶等の公知の精製手段を必要としている。具体的には、10%パラジウム-炭素を触媒として使用し、室温常圧下、6時間接触水素化を行った後、精製工程が設けられている。すなわち、接触水素化後、反応液から触媒を濾別する工程、溶媒を留去する工程、得られた残渣をシリカゲルカラムにより精製する工程および溶出画分を濃縮する工程が必要になっている。しかしながら、この方法は、収量の減少を来したり、精製操作が増える等の諸問題があり、構造式 (I) の工業的な製造方法としては十分とは言えない。

【 0 0 1 3 】

特許文献 1 および特許文献 2 においては、これらの精製工程は、上記不純物を除去することを目的とするものであるが、不純物がより低減され、かつ操作が簡便で工業生産に適した構造式 (I) の化合物の製造方法が求められている。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 1 4 】

本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意研究した結果、触媒として、ラネーニッケル触媒を使用し、緩和された条件下で接触水素化することにより、不純物がより低減され、操作が簡便で工業生産に適した構造式（I）の化合物の製造方法を見出し、本発明を完成した。

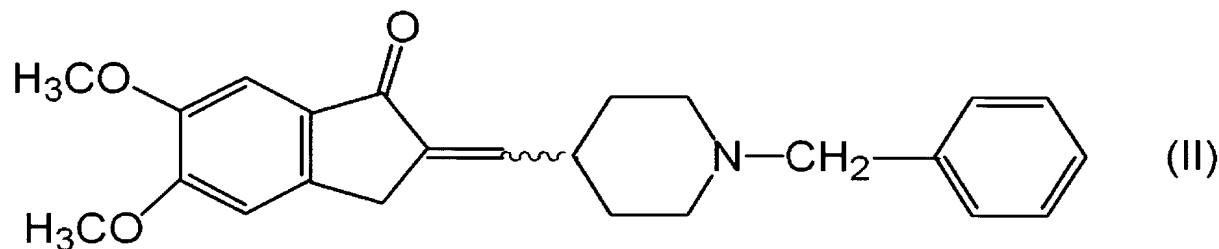
【 0 0 1 5 】

本発明は、

1) 構造式（I I）

【 0 0 1 6 】

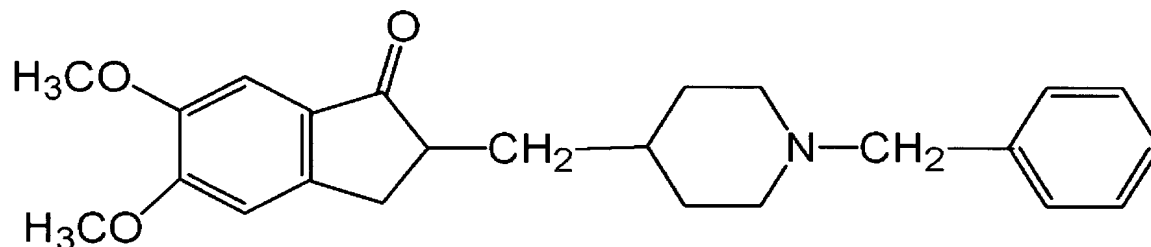
【化5】



の化合物[1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリデン]メチルピペリジン]を、ラネーニッケル触媒の存在下、接触水素化することの特徴とする、構造式（I）

【 0 0 1 7 】

【化6】



の化合物[1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン]の製造法；

2) 接触水素化の反応溶媒が、水、アルコール、酢酸、酢酸エステル、エーテル、ベンゼン、ヘキサン、トルエン、テトラヒドロフラン、ジオキサンまたはこれらの混合溶媒である1)に記載の製造法；

3) 接触水素化の反応溶媒が、水、アルコール、酢酸エステル、トルエン、テトラヒドロフランまたはこれらの混合溶媒である1)または2)に記載の製造法；

4) 接触水素化の反応溶媒が、水、アルコール、テトラヒドロフランまたはこれらの混合溶媒である1)ないし3)のいずれかに記載の製造法；

5) 接触水素化の反応溶媒が、テトラヒドロフランまたは含水テトラヒドロフランである1)ないし4)のいずれかに記載の製造法；

6) 接触水素化が0.1-7 MP aの水素圧である1)ないし5)のいずれかに記載の製造法；

7) 接触水素化が0.1-1 MP aの水素圧である1)ないし6)のいずれかに記載の製造法；

8) 接触水素化がおおよそ0.5 MP aの水素圧である1)ないし7)のいずれかに記載の製造法；

9) ラネーニッケル触媒重量比が、構造式（I I）の化合物に対して、3ないし30%である1)ないし8)のいずれかに記載の製造法；

10) ラネーニッケル触媒重量比が、構造式（I I）の化合物に対して、おおよそ10%である1)ないし9)のいずれかに記載の製造法；

11) 接触水素化が0.5ないし4時間の反応時間で行われることを特徴とする1)ないし10)のいずれかに記載の製造法；

12) 接触水素化がおおよそ30℃以下の反応温度で行われることを特徴とする1)ないし11)のいずれかに記載の製造法および

13) 接触水素化が0.5ないし4時間の反応時間で行われることを特徴とする1)ないし12)のいずれかに記載の製造法に関する。

【0018】

次に、本発明の構造式(I)の化合物の製造法を詳細に説明する。

【0019】

構造式(I)の化合物は、構造式(II)の化合物を、ラネーニッケル触媒の存在下、接触水素化することにより製造することができる。

【0020】

接触水素化の反応溶媒は、接触水素化に適用できるものであれば特に制限はないが、例えば水、アルコール、酢酸、酢酸エステル、エーテル、ベンゼン、ヘキサン、トルエン、テトラヒドロフラン、ジオキサンまたはこれらの混合溶媒等が挙げられ、中でも、例えば水、アルコール、酢酸エステル、トルエン、テトラヒドロフランまたはこれらの混合溶媒等が好ましく、さらには、例えば水、アルコール、トルエン、テトラヒドロフランまたはこれらの混合溶媒等が好ましく、特に例えば水、テトラヒドロフラン、トルエン、メタノールまたはこれらの混合溶媒が好ましく、最もテトラヒドロフラン、含水テトラヒドロフラン、テトラヒドロフランとトルエンとの混合溶媒が好適である。上記の反応溶媒を具体的に例示すると、「アルコール」とは、例えばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等を意味し、「酢酸エステル」とは、例えば酢酸メチル、酢酸エチル等を意味し、「エーテル」とは、例えばジメチルエーテル、ジエチルエーテル等を意味する。

なお、触媒をラネーニッケル水懸濁液として使用するときは、当該懸濁液が反応溶媒と均一になること好ましく、水と均一となるような例えばアルコール等を含む溶媒とすることができる。ラネーニッケル水懸濁液を常法により溶媒置換を行うことにより、反応溶媒を例えばトルエン単一系、酢酸エチル単一系とすることができる。

【0021】

反応に使用するラネーニッケル触媒は、特に制限されないが、W1ないしW8のいずれの種類の触媒でもよい。

反応で使用するラネーニッケル触媒量は、その重量比が、構造式(II)の化合物に対して、例えば3ないし30%の範囲、好ましくは例えばおおよそ10%の範囲であり、適宜増減して使用することができる。なお、市販のラネーニッケル触媒は、含水状態で供されているので、通常水の重量も含めて重量比を決めることができる。好ましい重量比は、凡そ10%程度である。使用する溶媒量は、構造式(II)の化合物の容量に対して、例えば7ないし30倍量、好ましくは7ないし10倍量である。

【0022】

反応に使用する水素は、特に制限されないが、水素圧が0.1-7MPa、0.1-1MPa、特におおよそ0.5MPaの水素圧が好ましい。

【0023】

反応は、4ないし60℃の範囲で行うことができるが、30℃以下で行うことが好ましく、特に10-25℃が好適である。反応を低温下に行うことにより、一層副生成物を押さえることができる。反応は、0.5ないし4時間、好ましくは0.5-1.5時間で完結する。

【0024】

接触水素化反応終了後、触媒を反応液から濾別し、濾液を減圧下に溶媒を留去する。接触水素化反応の溶媒として例えばテトラヒドロフラン等を使用する場合は、得られた濃縮残渣に、例えばメタノール変性エタノール等を、構造式(II)の化合物の容量に対して、例えば1ないし15倍量、好ましくは例えば1ないし8倍量加えて共沸させることによ

り、吸光度値が十分低減を効果的、除去することが出来る。

【0025】

触媒を濾別した濾液または共沸処理のためメタノール変性エタノールを含む溶液は、適宜、減圧下溶媒を留去することにより溶媒量を調節し、次反応の濃塩酸との反応に使用することができる。

【0026】

また、濾液または共沸処理のためメタノール変性エタノールを含む溶液を、減圧下溶媒を留去することにより、構造式（I）の化合物を得ることができるが、構造式（I）の化合物は、再結晶、カラム処理等常法により精製してもよいが、精製工程を省略して次反応に使用することができる。

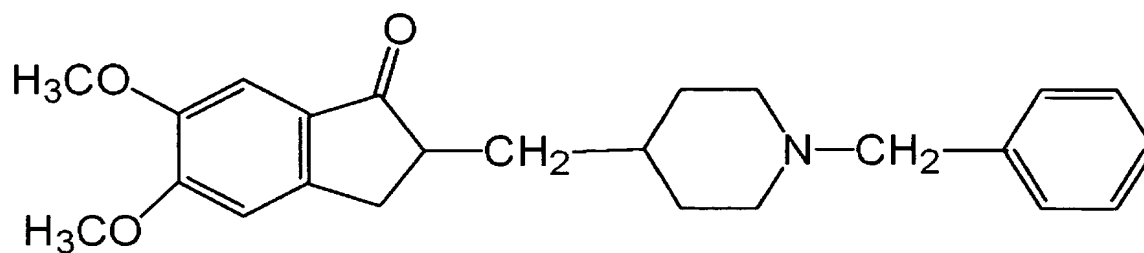
【発明の効果】

【0027】

本発明によれば、構造式（I）

【0028】

【化7】



の化合物を高収率、高純度で、工業的に製造することができる。

以下、本発明の有用性を示すため、実施例および参考例における接触水素化反応後の反応溶液を下記分取条件でHPLCに付し、本発明の製造法で得られた構造式（I）の化合物の純度をHPLC相対面積値に基づき測定した。その結果を表1に示す

【0029】

【表1】

表1

被検試料	純度(%)
実施例1	99.6
実施例2	99.0
実施例3	99.1
実施例4	99.4
参考例1	85.8
参考例2	91.5
参考例3	75.2

【0030】

上記結果から明らかなように、本発明により製造された構造式（I）の化合物は、良好な純度を有するため、カラム精製、再結晶等通常の精製処理を行うことなく、次反応に使用することができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0031】

以下、実施例および参考例を挙げて、本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【実施例】

【0032】

実施例1

1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリデニル]メチルピペリジン92.1kgとラネーニッケル9kgをテトラヒドロフラン（以下、THFという。）

THFに加えた。攪拌下、圧力0.10-0.40Mpa、温度 20-50℃にて40分水素添加した。

【0033】

実施例2

1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリデニル]メチルピペリジン100gとラネーニッケル10gを混合溶媒(トルエン560ml:メタノール140ml)に加えた。攪拌下、圧力0.13Mpa、温度 7-8℃にて4時間水素添加した。

【0034】

実施例3

1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリデニル]メチルピペリジン13gとラネーニッケル1.3gをTHF104mlに加えた。攪拌下、圧力0.12Mpa、温度 21-25℃にて2時間水素添加した。

【0035】

実施例4

1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリデニル]メチルピペリジン100gとラネーニッケル10gをTHF700mlに加えた。攪拌下、圧力0.14Mpa、温度 8-10℃にて4時間水素添加した。

【0036】

参考例1

1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリデニル]メチルピペリジン1gと10%パラジウムカーボン0.1gをTHF40mlに加えた。攪拌下、室温常圧にて1時間水素添加した。

【0037】

参考例2

1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリデニル]メチルピペリジン1gと5%ロジウム-カーボン0.1gをTHF40mlに加えた。攪拌下、室温常圧にて18時間水素添加した。

【0038】

参考例3

1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリデニル]メチルピペリジン1gと5%ロジウム-カーボン0.1gをメタノール40mlに加えた。攪拌下、室温常圧にて22時間水素添加した。

【産業上の利用可能性】

【0039】

本発明によれば、塩酸ドネベジルの原料となる構造式(I)の化合物を工業的に製造することができる。

【書類名】 特許書

【要約】

本発明は、医薬の中間原料として有用な 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン〔以下、構造式(I)の化合物という。〕の製造法に関する。

【課題】

不純物がより低減され、かつ操作が簡便で工業生産に適した構造式(I)の化合物の製造方法が求められている。

【解決手段】

触媒として、ラネーニッケル触媒を使用し、緩和された条件下で接触水素化することにより、不純物がより低減され、操作が簡便で工業生産に適した構造式(I)の化合物の製造方法が提供される。

【選択図】 なし

0 0 0 0 0 0 2 1 7

19900829

新規登録

5 0 0 1 7 4 4 6 5

東京都文京区小石川4丁目6番10号
エーザイ株式会社

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/008028

International filing date: 27 April 2005 (27.04.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP
Number: 2004-133277
Filing date: 28 April 2004 (28.04.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 30 June 2005 (30.06.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse